

## THE INSULIN PUMP THERAPY IN TYPE 1 DIABETES: THE IMPORTANCE OF GLUCOSE VARIABILITY

### TERAPIJA INSULINSKOM PUMPOM U TIPU 1 DIJABETESA: ZNAČAJ VARIJABILNOSTI GLIKEMIJE

Jovan Jozić<sup>1</sup>, Milan Bjelica<sup>2</sup>, Katarina Lalić<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Univerzitet u Beogradu, Elektrotehnički fakultet, Beograd, Srbija

<sup>3</sup> Klinički centar Srbije, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Beograd, Srbija

**Correspondence:** jovan.jozic.jozo@gmail.com

#### Abstract

**Introduction:** The continuous subcutaneous insulin infusion regimen proved its effectiveness over multiple daily insulin doses. Although HbA1c has been brought to an optimal range, glucose variability remains one of the main challenges of this method.

**Aim:** The aim of this study was to investigate control of glucose variability in patients switched from MDII to the CSII therapeutic method.

**Material and methods:** This study is a retrograde analysis of data from the electronic database and files of 65 patients who were treated at the Clinic for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center of Serbia. Data of HbA1c levels were analyzed, frequency of hypoglycemia on a weekly basis and daily glycemic profile, which determined parameters of glucose variability.

**Results:** The HbA1c value was lower after than before the insulin pump ( $p < 0.01$ ). Individual glycemic values from the daily profiles, mean, SD, CV and MAGE of all glycemic profiles, were lower after than before insulin pump therapy ( $p < 0.05$ ). The correlation was observed between HbA1c prior to the pump and the SD and MAGE prior to the pump ( $p < 0.01$ ); HbA1c three months after the pump and SD and MAGE prior to the pump ( $p < 0.05$ ); HbA1c six months after the pump and MAGE prior to the pump ( $p < 0.05$ ); SD three months after the pump ( $p < 0.01$ ), SD six months after the pump ( $p < 0.05$ ) and CV three months after the pump ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** The therapeutic method of continuous subcutaneous insulin infusion regulates the level of HbA1, reduces the values of all glucose variability parameters and reduces the frequency of hypoglycemia compared to multiple daily insulin injections.

#### Keywords:

glucose variability,  
insulin pump,  
hypoglycemia

## Sažetak

**Uvod:** Terapijski režim kontinuirane supkutane insulinske infuzije se pokazao kao efikasniji u odnosu na multiple dnevne injekcione doze insulinom. Iako je doveo HbA1c u optimalne granice, jedan od glavnih izazova ovog terapijskog režima i dalje ostaje neadekvatna fluktuacija glikemija, tj. neregulirana glukoza varijabilnost.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je da ispita kontrolu glukoze varijabilnosti kod pacijenata prevedenih sa MDI na CSII terapijski režim.

**Materijal i metode:** Ovom studijom je vršena retrogradna analiza podataka iz postojeće elektronske baze i kartona 65 pacijenata koji se leče na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije. Analizirani su podaci o nivou HbA1c, učestalosti hipoglikemija na nedeljnom nivou i dnevni glikemijski profili na osnovu kojih su određivani parametri glukoze varijabilnosti.

**Rezultati:** Vrednost HbA1c je niža nakon terapije insulinskom pumpom u odnosu na vrednosti pre pumpe ( $p < 0,01$ ). Vrednosti pojedinačnih glikemija iz dnevnih profila, srednja vrednost, standardna devijacija (SD), koeficijent varijacije (CV) i srednja amplituda varijacije glukoze (eng. *Mean Amplitude of Glucose Excursion*, MAGE) niži su nakon terapije insulinskom pumpom u odnosu na vrednosti pre pumpe ( $p < 0,05$ ). Uočena je korelacija između HbA1c pre pumpe i SD i MAGE pre pumpe ( $p < 0,01$ ), HbA1c tri meseca nakon pumpe i SD i MAGE pre pumpe ( $p < 0,05$ ) i HbA1c šest meseci nakon pumpe i MAGE pre pumpe ( $p < 0,05$ ), SD tri meseca nakon pumpe ( $p < 0,01$ ), SD šest meseci nakon pumpe ( $p < 0,05$ ) i CV tri meseca nakon pumpe ( $p < 0,01$ ).

**Zaključak:** Terapijski metod kontinuirane supkutane insulinske infuzije reguliše nivo HbA1c molekula, smanjuje vrednosti svih ispitivanih parametara glukoze varijabilnosti i učestalost hipoglikemija u odnosu na režim multiplih dnevnih insulinskih injekcija.

### Ključne reči:

glukoza varijabilnost,  
insulinska pumpa,  
hipoglikemija

## Uvod

Insulinska pumpa i koncept kontinuirane supkutane insulinske infuzije predstavljaju polje intenzivnog istraživanja od momenta uvođenja u kliničku praksu do danas. Dosadašnja ispitivanja su pokazala da ovaj terapijski metod značajno utiče na poboljšanje parametara koji se koriste u svakodnevnom kliničkom radu u cilju praćenja toka bolesti, konkretno, značajno snižava apsolutni nivo glukoze u krvi i poboljšava nivo glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) (1). Dokazano je i da se kod pacijenata koji koriste insulinsku pumpu značajno ređe javljaju mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije bolesti (2,3). S vremenom je, međutim, uočeno da za razumevanje patogeneze i toka tipa 1 dijabetesa nije dovoljno posmatrati samo nivo glikemije, HbA1c i prisustvo komplikacija. Neophodno je uzeti u obzir i vreme provedeno u optimalnom glikemijskom rangju (3,9 mmol/L – 10 mmol/L) kao i učestalost hiperglikemija i hipoglikemija (4). Znajući da HbA1c uglavnom odražava srednju vrednost glikemije u prethodna tri meseca, postavlja se pitanje koji parametar ima mogućnost da prikaže i stepen hipoglikemija, što svakako upućuje na glukoza varijabilnost (5).

Glukoza varijabilnost se odnosi na fluktuacije glikemije u toku dana, kao i na nivo glikemije tokom istog posmatranog perioda za dva različita dana (6). Definisane su brojne formule u cilju kvantifikovanja ovog pojma, ali nijedna od njih nije potpuna u obuhvatanju svih faktora koji dovode do varijacija glikemije (7). Do nedavno se smatralo da simptome hipoglikemije pacijent sam može da prepozna i da podatke o učestalosti istih (8). Brojnim studijama je, međutim, uočeno da dugotrajni dijabetes

može da oslabi mehanizme odbrane koji se aktiviraju kada je glikemija ispod donje granice, te je neretko da se mogućnost prepoznavanja simptoma hipoglikemija gubi, što dalje implicira intenzivna ispitivanja kvaliteta svakodnevnog života pacijenata sa tipom 1 dijabetesa (9).

Uzevši u obzir sve navedene činjenice, cilj ovog istraživanja je ispitivanje postojanja razlike u regulaciji glikemije i učestalosti glikemijskih varijacija kod pacijenata koji su sa režima multiplih dnevnih insulinskih injekcija (eng. *Multiple Daily Insulin Injections*, MDI) prevedeni na režim kontinuirane supkutane insulinske infuzije (eng. *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII) spoljnom, portabilnom insulinskom pumpom.

## Materijal i metode

Studija predstavlja retrogradnu analizu podataka pacijenata koji se leče na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije. Analizirani su postojeća elektronska baza podataka i kartoni 65 pacijenata. Pre terapije insulinskom pumpom, svi pacijenti su bili minimum šest meseci na MDI insulinskom tretmanu sa 4 dnevne doze supkutanog insulina. Analizirani su podaci o nivou HbA1c, učestalosti hipoglikemija na nedeljnom nivou i dnevni glikemijski profili na osnovu kojih su određivani parametri glukoze varijabilnosti, u toku 6 meseci pre i 6 meseci posle primene terapije insulinskom pumpom.

Nivo HbA1c meren je imunohemijskom metodom (pribor DCA 2000). Za ovu metodu korišćena je venska krv pacijenata uzimana našte.

Dnevni glikemijski profil se sastoji iz 7 samostalnih merenja nivoa glukoze u krvi (eng. *Self-Blood Monitoring*, SBM) pre, 2 sata nakon obroka i pred spavanje.

Glukozna varijabilnost prikazana je kroz srednju vrednost, standardnu devijaciju (eng. *Standard deviation*, SD), koeficijent varijacije (eng. *Coefficient of variation*, CV) i srednju amplitudu varijacije glukoze (eng. *Mean Amplitude of Glucose Excursion*, MAGE). Srednja vrednost, SD i CV određivani su u statističkom programu, dok je vrednost MAGE parametra određivana po formuli  $MAGE = \frac{\lambda}{n}$ , gde je  $\lambda$  izmerena glikemija koja prelazi opseg standardne devijacije, a  $n$  ukupni broj merenja (10).

Na osnovu ove formule napravljen je program koji izračunava MAGE nakon unošenja 7 izmerenih vrednosti glikemija.

Podatke o hipoglikemiji pacijenti su davali samostalno. U skladu sa definicijom Američkog udruženja za dijabetes, svaka vrednost glikemije ispod 3,9 mmol/L smatra se hipoglikemijom.

Svi rezultati su izraženi kao srednja vrednost  $\pm$  standardna greška. Značajnost razlika ispitivana je Studentovim t-testom za ponavljane uzorke. Značajnost korelacija između varijabli ispitivana je Spirmanovim testom bivarijantne korelacije, a  $p < 0,05$  određen je kao statistički značajna razlika. Sva ispitivanja urađena su uz pomoć kompjuterskog programskog paketa *SPSS Windows*, verzija 20.0, *Microsoft*.

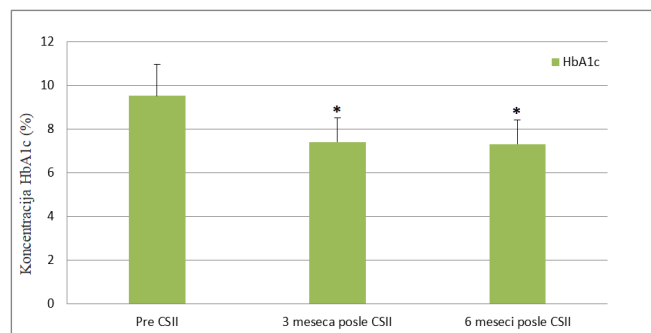
## Rezultati

Studijom je obuhvaćeno 65 pacijenata od kojih su 26,2% muškarci ( $n = 17$ ), a 73,8% žene ( $n = 48$ ), a ostale demografske karakteristike pacijenata prikazane su u **tabeli 1**.

Koncentracija HbA1c pre primene insulinske pumpe bila je  $9,52 \pm 1,92\%$ , tri meseca nakon primene pumpe  $7,40 \pm 1,28\%$  i šest meseci nakon primene pumpe  $7,29 \pm 1,22\%$ . Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je nivo HbA1c značajno niži nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI terapijski režim ( $p < 0,01$ ) (**grafikon 1**).

**Tabela 1.** Demografske karakteristike ispitivanih pacijenata

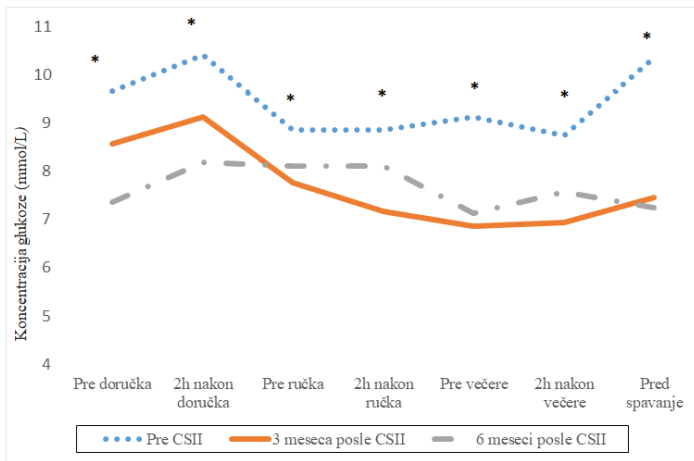
Parametar	Vrednost
Broj pacijenata (n)	65
Starost (godine)	$33 \pm 8,95$
Dužina dijabetesa (godine)	$17,68 \pm 8,25$
Telesna težina (kg)	
Pre terapije insulinskom pumpom	$64,27 \pm 12,15$
Nakon 6 meseci terapije pumpom	$66,01 \pm 13,16$
ITM ( $kg/m^2$ )	
Pre terapije insulinskom pumpom	$22,39 \pm 2,5$
Nakon 6 meseci terapije pumpom	$22,74 \pm 3,45$
Ukupna dnevna doza insulina (U/dan)	
Pre terapije insulinskom pumpom	$50,26 \pm 15,43$
Nakon 6 meseci terapije pumpom	$41,24 \pm 12,88$
Dnevna doza insulina po kg TT	
Pre terapije insulinskom pumpom	$0,75 \pm 0,28$
Nakon 6 meseci terapije pumpom	$0,6 \pm 0,22$



**Grafikon 1.** Koncentracija HbA1c molekula (mmol/L) pre, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,01$  u odnosu na vrednost pre pumpe.

Analiza dnevnih profila glikemija je pokazala da je pre pumpe, vrednost glikemije pre doručka bila  $9,67 \pm 4,63$  mmol/L, 2h nakon doručka  $10,42 \pm 4,92$  mmol/L, pre ručka  $8,86 \pm 3,60$  mmol/L, 2h nakon ručka  $8,87 \pm 3,58$  mmol/L, pre večere  $9,14 \pm 4,50$  mmol/L, 2h nakon večere  $8,75 \pm 4,05$  mmol/L i pred spavanje  $10,37 \pm 4,55$  mmol/L. Tri meseca nakon primene pumpe, vrednost glikemije pre doručka je  $8,58 \pm 4,26$  mmol/L, 2h nakon doručka  $9,13 \pm 3,91$  mmol/L, pre ručka  $7,76 \pm 2,65$  mmol/L, 2h nakon ručka  $7,17 \pm 2,84$  mmol/L, pre večere  $6,86 \pm 2,46$  mmol/L, 2h nakon večere  $6,94 \pm 2,09$  mmol/L i pred spavanje  $7,46 \pm 2,12$  mmol/L. Šest meseci nakon primene pumpe, vrednost glikemije pre doručka je  $7,37 \pm 3,28$  mmol/L, 2h nakon doručka  $8,19 \pm 3,47$  mmol/L, pre ručka  $8,11 \pm 4,21$  mmol/L, 2h nakon ručka  $8,12 \pm 4,03$  mmol/L, pre večere  $7,14 \pm 3,40$  mmol/L, 2h nakon večere  $6,57 \pm 2,19$  mmol/L i pred spavanje  $7,26 \pm 2,03$  mmol/L. Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je vrednost glikemija značajno niža nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI terapijski režim ( $p < 0,05$ ) (**grafikon 2**).

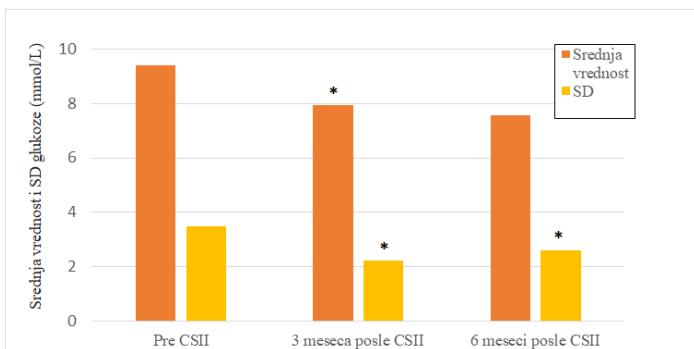
Srednja vrednost svih glikemijskih profila pre pumpe je  $9,42 \pm 2,53$  mmol/L, tri meseca nakon primene pumpe  $7,96 \pm 2,46$  mmol/L, a šest meseci nakon



**Grafikon 2.** Dnevna glikemija (mmol/L) pre pumpe, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,05$  u odnosu na vrednost pre pumpe.

primene pumpe  $7,57 \pm 2,03$  mmol/L. Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je srednja vrednost glikemijskih profila značajno niža nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI režim ( $p < 0,05$ ) (grafikon 3).

SD srednjih vrednosti svih glikemijskih profila pre pumpe iznosi  $3,48 \pm 1,40$  mmol/L, tri meseca nakon primene pumpe  $2,23 \pm 1,22$  mmol/L, a šest meseci nakon primene pumpe  $2,60 \pm 1,64$  mmol/L. Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je SD srednjih vrednosti značajno niža nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI režim ( $p < 0,05$ ) (grafikon 3).

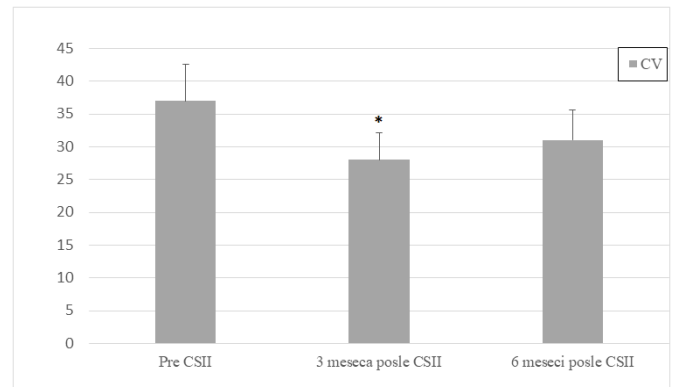


**Grafikon 3.** Srednja vrednost i standardna devijacija (mmol/L) dnevnih glikemija pre, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,05$  u odnosu na vrednost pre pumpe; SD – standardna devijacija.

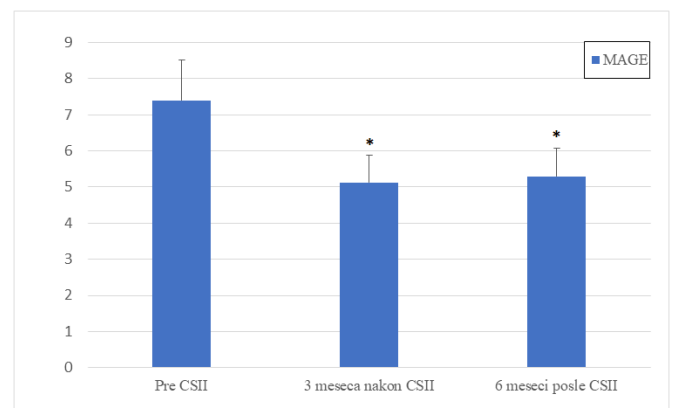
CV svih glikemijskih profila pre pumpe iznosi  $37 \pm 11\%$ , tri meseca nakon primene pumpe  $28 \pm 13\%$ , a nakon 6 meseci  $31 \pm 14\%$ . Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je koeficijent varijacije glikemijskih profila značajno niži 3 meseca nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI režim, ali ne i nakon šest meseci ( $p < 0,05$ ) (grafikon 4).

Srednja amplituda varijacije glukoze pre pumpe iznosi  $7,40 \pm 3,44$ , tri meseca nakon primene pumpe  $5,12 \pm 3,17$ , a šest meseci nakon primene pumpe  $4,29 \pm 2,76$ . Poređenjem značajnosti razlike utvrđeno je da je vrednost MAGE parametra značajno niža tri i šest meseci nakon prelaska na CSII u odnosu na MDI režim ( $p < 0,05$ ) (grafikon 5).

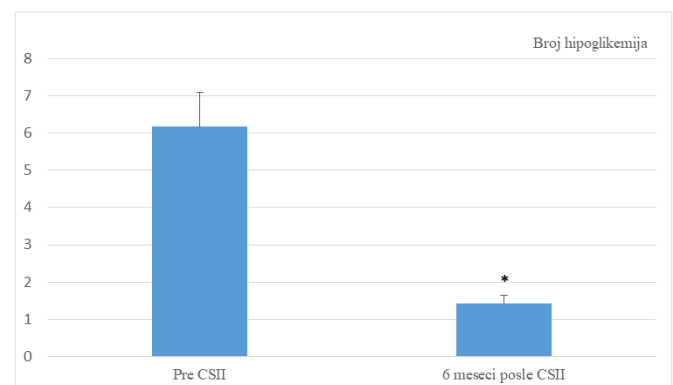
Prosečan broj hipoglikemija na nedeljnom nivou pre terapije insulinskom pumpom je  $6,17 \pm 8,8$ , dok je taj broj šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom  $1,43 \pm 1,173$  ( $p < 0,01$ ) (grafikon 6).



**Grafikon 4.** Koeficijent varijacije dnevnih glikemija pre, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,05$  u odnosu na vrednost pre pumpe; CV – koeficijent varijacije.



**Grafikon 5.** Vrednosti MAGE parametra pre, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,05$  u odnosu na vrednost pre pumpe; MAGE – srednja amplituda varijacije glukoze (eng. *Mean Amplitude of Glycemic Excursion*).



**Grafikon 6.** Učestalost hipoglikemije na nedeljnom nivou pre i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom. Za procenu statističke značajnosti razlika korišćen je Studentov t-test za zavisne uzorke. \*  $p < 0,01$  u odnosu na vrednost pre pumpe.



Nivo HbA1c kako pre, tako i tokom sledećih šest meseci terapije insulinskom pumpom snažno korelira sa MAGE i SD pre primene insulinske pumpe, a koncentracija HbA1c posle šest meseci povezana je i sa prethodnim stepenom glukozne varijabilnosti (MAGE i SD) posle tri meseca primene pumpe. Međutim, vrednost CV značajno manje korelira sa nivoom HbA1c, izuzev što postoji povezanost CV tri meseca posle primene pumpe sa nivoom HbA1c na kraju ispitivanja (šest meseci insulinske pumpe). Rezultati su prikazani u **tabeli 2**.

**Tabela 2.** Rezultati ispitivanja povezanosti nivoa HbA1c i parametara glukozne varijabilnosti pre terapije insulinskom pumpom, tri i šest meseci nakon terapije insulinskom pumpom

	HbA1c pre pumpe	HbA1c 3 meseca nakon pumpe	HbA1c 6 meseci nakon pumpe
MAGE pre pumpe	r = 0,542 p < 0,01	r = 0,533 p < 0,05	r = 0,501 p < 0,05
MAGE 3 meseca nakon pumpe	ns	ns	ns
MAGE 6 meseci nakon pumpe	ns	ns	ns
SD pre pumpe	r = 0,512 p < 0,01	r = 0,481 p < 0,05	ns
SD 3 meseca nakon pumpe	ns	ns	r = 0,715 p < 0,01
SD 6 meseci nakon pumpe	ns	ns	r = 0,571 p < 0,05
CV pre pumpe	ns	ns	ns
CV 3 meseca nakon pumpe	ns	ns	r = 0,713 p < 0,01
CV 6 meseci nakon pumpe	ns	ns	ns

## Diskusija

Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da primena terapije insulinskom pumpom u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa značajno popravljaju ne samo ukupan stepen glikoregulacije meren nivoom HbA1c, već i glukoznu varijabilnost uz značajno manje hipoglikemija.

Suli K.N. i B. Šašalj su u svojoj studiji došli do istih rezultata (11). U navedenom istraživanju je dokazano da se nivo HbA1c vraća u optimalni rang, a da ispitivani pacijenti ne dobijaju na težini, što nije bio predmet ispitivanja u našoj studiji. Monije L. i sar. u svom istraživanju čak dokažu da bi trebalo da jedan od glavnih ciljeva u terapiji tipa 1 dijabetesa bude dovođenje HbA1c u optimalne granice (12). Ovu tvrdnju S.R. Šandran i sar. dovode u pitanje jer

su svojim ispitivanjem dokazali da učestalost hipoglikemija značajno raste kako se HbA1c dovodi u granice normale (5). Rezultati naše studije, sa druge strane, nisu uspjeli da pronađu značajnu korelaciju između optimalnog nivoa glikoziliranog hemoglobina i učestalosti hipoglikemija koje su se značajno smanjile tokom primene insulinske pumpe.

Parametri uzeti za procenu glukozne varijabilnosti u ovoj studiji imaju određene karakteristike. Srednja vrednost glikemije prikazuje samo nivo vrednosti bez obuhvatanja nivoa varijabiliteta (6). Standardna devijacija oslikava samo amplitudu srednjih vrednosti glikemije, ne uzimajući u obzir mere disperzije svih izmerenih vrednosti (13). Koeficijent varijacije je dobar parametar varijabilnosti zato što obuhvata vrednosti hipo i hiperglikemija, ali ne prikazuje dužinu izloženosti organizma istim, što je glavna karakteristika MAGE parametra (5,14). U ovom istraživanju je, stoga, primenjen integrativni pristup ispitivanja navedenih parametara glukozne varijabilnosti.

Svi navedeni parametri znatno su niži nakon uvođenja CSII u odnosu na MDI. Slične rezultate dobili su B. Bol i sar. i Sara E. i saradnici (15,16). Iako u ovoj studiji nije ispitivana povezanost glukozne varijabilnosti i mikrovaskularnih komplikacija (nefropatije, retinopatije, neuropatije), brojna ispitivanja su dokazala da je učestalost komplikacija znatno niža kod pacijenata koji imaju regulisanu glikemiju i nizak nivo varijabilnosti (17,18), što svakako daje na značaju rezultatima koji su dobijeni ovim istraživanjem.

Ovim ispitivanjem pokazana je i značajna korelacija između vrednosti MAGE parametra pre terapije insulinskom pumpom i HbA1c tokom terapije insulinskom pumpom sugerišući da se izražen stepen glukozne varijabilnosti kod naših pacijenata dok su bili na MDI terapiji odražava na ukupan stepen glikoregulacije čak sledećih šest meseci. Isti efekat je uočen i za SD, ali ne i za CV. Takođe, našli smo da sva tri parametra glukozne varijabilnosti (MAGE, SD i CV) merena tri meseca nakon započinjanja CSII koreliraju sa nivoom HbA1c šest meseci nakon započinjanja CSII. Ovakav rezultat se objašnjava činjenicom da HbA1c predstavlja stanje glikoregulacije u prethodna tri meseca, te se efekat popravljavanja glukozne varijabilnosti tokom tri meseca primene insulinske pumpe reflektuje tek tri meseca nakon toga na nivo HbA1c. Konačno, naši rezultati sugerišu da određivanje stepena glukozne varijabilnosti (korišćenjem jednostavnih parametara iz dnevnih profila glikemija) u svakodnevnom kliničkom radu predstavlja dobar pokazatelj i prediktor ukupne glikoregulacije, posebno tokom primene terapije insulinskom pumpom.

## Zaključak

Ovom studijom je dokazano da terapijski režim CSII spoljnom, portabilnom insulinskom pumpom značajno reguliše nivo HbA1c, dovodi do smanjenja svih ispitivanih parametara glukozne varijabilnosti i smanjuje učestalost hipoglikemija u odnosu na režim MDI.

## Literatura

1. Hasanbegovic S, Obarcanin E, Hasanbegovic E, Begic N. Impact of Insulin Delivery Method on Hypoglycemia Incidence in Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus Patients. *Medical Archives* 2017;71(6):391.
2. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2016;17(1):103-10.
3. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *American Heart Journal* 2006;152(1):27-38.
4. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2018;42(3):400-5.
5. Rama Chandran S, Tay WL, Lye WK, Ratnasingam J, Tong A, SL Gardner D. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia. *Diab. Tech. Terap* 2018;20(5):1-10.
6. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important. *Diabetes and Metabolism Journal* 2015;39(4):273-82.
7. Le FJ, Kessler L. Glucose Variability: Comparison of Different Indices During Continuous Glucose Monitoring in Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016;10(4):885-91.
8. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(6):1902-12.
9. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(9):502-10.
10. Inzucchi SE, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Kovatchev B. How well do glucose variability measures predict patient glycaemic outcomes during treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2015;110(2):234-40.
11. Sulli N, Shashaj B. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus: Decreased HbA1c with Low Risk of Hypoglycemia. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2003;16(3):393-400
12. Monnier L, Colette C, Dejager S, Owens DR. Near normal HbA1c with stable glucose homeostasis: the ultimate target/aim of diabetes therapy. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2016;17(1):91-101.
13. Service FJ. Glucose Variability. *Diabetes* 2013;62(5):1398-404.
14. Frontoni S, Di BP, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013;102(2):86-95.
15. Siegelar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose Variability; Does It Matter. *Endocrine Reviews* 2010;31(2):171-82.
16. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Home PD. Comparison of a Multiple Daily Insulin Injection Regimen (Basal Once-Daily Glargine Plus Mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Lispro) in Type 1 Diabetes: A randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009;32(7):1170-6.
17. Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AKE, Cho YH, Donaghue KC. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PloS one*. 2016;11(4).
18. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The Effect of Glucose Variability on the Risk of Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(7):1486-90.